DIE PERMEATION VON ARZNEIMITTELN DURCH DIE ISOLIERTE, DURCHSTRÖMTE MENSCHLICHE PLAZENTA

Herbert Fasching

1968

Aus dem

Pharmakologischen Institut der Universität München

Direktor

Prof.Dr.M.Kiese

Die Permeation von Arzneimitteln durch die isolierte,durchströmte menschliche Plazenta.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Herbert Fasching

aus

München

1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

Berichterstatter: Univ.-Doz.Dr.H.Kurz

Mitberichterstatter: Prof.Dr.M.Kiese

Dekan: Prof.Dr.F.Marguth

Tag der mündlichen Prüfung: 5.11.1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

In Dankbarkeit meinen lieben Eltern,
meiner lieben Frau.

Herrn Dozent Dr.med.H.Kurz,der die Leitung dieser Arbeit übernahm,danke ich herzlich für die vielen Ratschläge und sein stets vorhandenes Interesse an dieser Arbeit.

Inhaltsübersicht.

A. Einleitung.

B. Versuche:

I.Durchströmung der isolierten Plazenta.

II.Lösungen.

III.Analysen.

C. Ergebnisse.

D. Diskussion.

E. Zusammenfassung.

F. Literaturverzeichnis.

G. Lebenslauf.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546010_0046

E I N L E I T U N G.

Die Plazenta ermöglicht den Austausch von Stoffen zwischen dem mütterlichen und kindlichen Blutkreislauf.

VILLEE (6) erwähnt in seinem Übersichtsartikel die frühere Anschauung,daß die Plazenta Eigenschaften eines Ultrafilters besitzt und nur den Durchtritt von Substanzen mit kleinem Molekulargewicht erlaubt.Wenn das so wäre,dann müßte aus dem mütterlichen Blut ein Ultrafiltrat in das Blut der Umbilicalvene übergehen und der Stofftransport vom mütterlichen in das fötale Blut wäre größtenteils eine Funktion des mütterlichen Blutdruckes und der Durchblutungsgröße (2;6).Von dieser Vorstellung ist man inzwischen weitgehend abgekommen (6).

So behauptet PAGE (2),daß fast alle Substanzen,die man im mütterlichen oder kindlichen Blutkreislauf findet,die Plazenta passieren,wenn sie nicht während des Übertritts verändert oder zerstört werden.Allerdings muß man damit rechnen,daß durch eine zu langsame Permeation ein Arzneimittel im kindlichen Blut bzw. Organismus seine pharmakologisch wirksame Konzentration gar nicht erreicht (4).

Wie PAGE (2) betont,ist für die Frage des plazentaren Übertritts von Substanzen ins fötale Blut vor allem von Bedeutung in welchem Ausmaß das geschieht und welche Mechanismen dabei eine Rolle spielen.MOYA (5) und VILLEE (6) erwägen folgende Möglichkeiten des Stofftransportes durch die Plazenta:

a) Einfache Diffusion
b) Erleichterte Diffusion
c) Aktiven Transport
d) Spezielle Vorgänge (Pinocytose;Durchtritt durch ein Leck in der plazentaren Schranke).

Unter e i n f a c h e r D i f f u s i o n versteht man die Bewegung von Molekülen von einem Ort höherer Konzentration zu einem Ort niedrigerer Konzentration bis ein Konzentrationsausgleich erzielt ist.Die treibende Kraft ist die Wärmebewegung.Dazu ist kein Verbrauch von Stoffwechselenergie erforderlich.Der Konzentrationsunterschied zwischen mütterlichem und fötalem Blut hängt von der verabreichten Dosis ab.Er wird außerdem beeinflußt durch die Bindung an Proteine,den Abbau und die Ausscheidung (1).

Neben der Bezeichnung "einfache Diffusion" findet man in der Literatur auch den Ausdruck e r l e i c h t e r t e D i f f u s i o n

(facilitated diffusion).Dabei sollen die diffundierenden Moleküle an Träger in der Membran gebunden werden,welche die Diffusion durch die Membran erleichtern.Im Gegensatz zum aktiven Transport erfolgt die Bewegung der Träger nicht unter Verbrauch von Stoffwechselenergie,sondern allein durch die Kräfte der Brown'schen Molekularbewegung (13).

Beim a k t i v e n T r a n s p o r t erfolgt der diaplazentare Übertritt unter Verbrauch von Stoffwechselenergie.Ein Hinweis auf das Vorliegen eines aktiven Transportes ist immer dann gegeben,wenn der Transport gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgt,dem Konzentrationsgradienten nicht proportional ist und ein Sättigungswert erreicht wird.

Wenn auch E i n r i s s e z w i s c h e n d e n Z e l l e n ,die den mütterlichen vom fötalen Blutstrom trennen,nicht zu den physiologischen Übertrittsmechanismen gehören,so muß doch an ihre Existenz gedacht werden.Durch solche Einrisse könnten zum Beispiel Erythrocyten die plazentare Schranke passieren. Jedoch gibt es keine Beweise,daß solche Einrisse beim Übertritt von Arzneimitteln eine Rolle spielen (1;2).

Einige Substanzen werden vor dem Passieren der Plazenta in Zwischenformen umgewandelt (6).So wird zum Beispiel die vom mütterlichen Blutstrom aufgenommene Glukose über phosphorylisierte Zwischenstufen in Fruktose umgewandelt und diese gelangt dann in den fötalen Blutstrom (15;16).Der Übertritt von Riboflavin vom mütterlichen zum fötalen Plasma scheint so vor sich zu gehen,daß von der Plazenta Flavin--Adenin-Dinukleotid aufgenommen wird und dieses sich in freies Riboflavin spaltet,welches dann in den fötalen Blutstrom abgegeben wird (17). Die Dehydroascorbinsäure gelangt durch Diffusion vom mütterlichen in den fötalen Blutstrom und wird dann dort zur Ascorbinsäure reduziert (18).

Systemerkrankungen der Schwangeren, zum Beispiel Praeeklampsie,Erythroblastose oder Diabetes mellitus können zu pathologischen Veränderungen in der Plazenta führen und damit eine Änderung der Permeabilität der Plazenta zur Folge haben.Ebenso können genetische Defekte des mütterlichen Stoffwechsels oder Veränderungen im mütterlichen bzw. fötalen Blutkreislauf sowie Kompressionen der Nabelschnur Permeabilitätsstörungen hervorrufen (6).

Alle Untersuchungen,die bisher zur Feststellung des plazentaren Übertritts von Arzneimitteln gemacht wurden,führten zu dem Ergebnis,daß Arzneimittel,je nach ihren Eigenschaften,ihrer Beschaffenheit und ihrer verabreichten Dosis,die plazentare Schranke mehr oder minder schnell passieren und im fötalen Blut nachgewiesen werden können.In den folgenden Abschnitten wird über einige pharmakologische Stoffgruppen berichtet,deren plazentarer Übertritt bereits untersucht wurde.

Die Inhalationsnarkotica passieren die Plazenta schnell.Ihre hohe Übertrittsgeschwindigkeit soll mit ihrer hohen Fettlöslichkeit und ihrem niederen Molekulargewicht zusammenhängen (1).

Bei einigen Barbituraten, wie Thiopental,Thiamytal und Methohexital,besteht schon 2-3 Minuten nach intravenöser Verabreichung an die Mutter Gleichgewicht zwischen den Konzentrationen im mütterlichen und fötalen Blut (11;12;22).Andere Barbiturate,wie Barbital oder Phenobarbital,treten langsamer in den fötalen Blutstrom über.Nach klinischen Beobachtungen soll man damit bei Anwendung kurz vor der Entbindung eine ausreichende Sedierung der Mutter

erreichen können,ohne daß beim Neugeborenen die Gefahr einer Atemdepression besteht (14).

Von der Gruppe der P h e n o t h i a z i n e konnte das Chlorpromazin im Urin (25) des Neugeborenen nachgewiesen werden.Vom Promethazin weiß man,daß es die plazentare Schranke schnell passiert und schon 1 1/2 Minuten nach Injektion ins mütterliche Blut im Nabelvenenblut zu finden ist (26;27).

Auch die A n a l g e t i c a passieren die plazentare Schranke.Morphin wurde,nachdem es kurz vor der Entbindung an die Gebärende verabreicht worden war,nach der Geburt im Gewebe von Neugeborenen nachgewiesen (19);die Faktoren,die beim Übertritt von Morphin eine Rolle spielen, sind noch nicht bekannt.Ebenso stützen sich die Ergebnisse mit Pethidin größtenteils nur auf klinische Beobachtungen.Es wird behauptet,daß man mit Dosen,die eine ausreichende analgetische Wirkung auf die Mutter haben,beim Neugeborenen keine gefährliche depressive Wirkung befürchten muß (34).

S u l f a n i l a m i d e und andere C h e m o t h e r a p e u t i k a passieren die plazentare Schranke leicht und die dadurch im fötalen Blut erreichte Konzentration genügt für

antibakterielle sowie möglicherweise toxische Wirkungen (28).Vom Isoniazid wird berichtet,daß es schnell die Plazenta passiert und im fötalen Blut Konzentrationen erreicht,die sogar höher sein sollen als im mütterlichen Blut (29).Auch Penicillin kann nach Verabreichung an die Mutter im kindlichen Blut nachgewiesen werden (30). Streptomycin,die Tetracycline und Chloramphenicol treten ebenfalls in den fötalen Blutstrom über (6).

v.KOBYLETZKI und SCHMIDT (33) berichten über C h i n i n - Bestimmungen im fötalen und mütterlichen Blut nach Geburtseinleitung mit Chinin.Die im kindlichen Blut erhaltenen Werte betrugen dabei 20-94% von der im mütterlichen Blut erzielten Konzentration.

Eine Ausnahme scheinen die M u s k e l r e l a x a n t i e n zu machen.Die üblichen,in der Klinik angewandten Dosen zeigten keine auffallende Wirkung auf das Neugeborene (5) und mit Ausnahme des Gallamins (32) konnten im kindlichen Blut keine größeren Mengen dieser Arzneimittel gefunden werden.Bei sehr hoher Konzentration im mütterlichen Blut können die Relaxantien im Nabelvenenblut nachgewiesen werden und könnten dann eine Wirkung auf das Neugeborene haben.Dieser hohe Konzentrationsunterschied kann

aber nur erreicht werden,wenn man große Dosen dieses Arzneimittels direkt in die Uterinarterie oder noch höhere Dosen der Mutter intravenös verabreicht.Diese Mengen würden aber weit über der üblichen Dosierung liegen (5).

Im übrigen sei hier auf eine Arbeit von SAPEIKA (34) verwiesen,in der eine umfassende Zusammenstellung der Arzneimittel,die die Plazenta passieren,gebracht wird.

Die meisten Arzneimittel,die einer schwangeren Frau verabreicht werden, scheinen die Plazenta durch einfache Diffusion zu passieren.

Allgemein hängt die Geschwindigkeit der Diffusion von der Größe der diffundierenden Teilchen ab.Je höher das Molekulargewicht eines Stoffes ist,desto niedriger ist in der Regel seine Diffusionsgeschwindigkeit.Demnach passieren Substanzen mit kleinem Molekulargewicht die Plazenta ohne große Behinderung (1).Mit steigendem Molekulargewicht nimmt die Diffusionsgeschwindigkeit ab.

Andererseits können aber auch manche Stoffe mit höherem Molekulargewicht die Plazenta sehr schnell passieren.So fanden McKECHNIE und CONVERSE (22),daß das Thiopental (Molekulargewicht 264) bereits 45 Sekunden nach Injektion bei

der Mutter im fötalen Blut nachzuweisen ist und nach 4 Minuten bereits Konzentrationsgleichgewicht erreicht ist.Thiopental ist eine Substanz mit sehr hoher Lipoidlöslichkeit.Das weist darauf hin,daß die Membran zwischen mütterlichem und fötalem Kreislauf in der Plazenta gut lipoidlösliche Stoffe relativ leicht passieren läßt.Sie würde demnach,ähnlich wie die Blut-Liquor-Schranke oder die Membran zwischen Magen und Blut bzw. Darm und Blut,einen lipoiden Charakter besitzen (20;21).

Für diese größtenteils theoretischen Überlegungen fehlen noch die quantitativen Beweise.VILLEE (6) schreibt,daß m a n e i n e z u s a m m e n f a s s e n d e B e t r a c h t u n g ü b e r e i n e L i p o i d m e m b r a n i n d e r P l a z e n t a e r s t d a n n a n s t e l l e n k ö n n e , w e n n e i n e s y s t e m a t i s c h e U n t e r s u c h u n g d i e s e r M e m b r a n m i t V e r b i n d u n g e n , d i e v e r s c h i e d e n e L i p o i d l ö s l i c h k e i t u n d v e r s c h i e d e n e D i s s o z i a t i o n s k o n s t a n t e n h a b e n , v o r h a n d e n i s t .

In der vorliegenden Arbeit wurde daher an isolierten,durchströmten menschlichen Plazenten die Geschwindigkeit des Durchtritts von gut und schlecht lipoidlöslichen Stoffen gemessen. Solche Untersuchungen sind bisher immer nur für ganz bestimmte pharmakologische Stoffgruppen wie die Narkotica,Barbiturate,Tranquillizer,Analgetica,Sulfanilamide und andere Chemotherapeutica gemacht worden.Für die Auswahl der Testsubstanzen in unseren versuchen war daher folgende Überlegung maßgebend:Die Testsubstanzen sollten in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften möglichst verschieden sein,um aus ihrem Verhalten Rückschlüsse auf die Membran ziehen zu können.Deshalb wurden Säuren und Basen mit verschiedenem Dissoziationsgrad verwandt.

V E R S U C H E.

I. Durchströmung der isolierten Plazenta.

Vor jedem Versuch wurde darauf geachtet, daß die verwandte Plazenta folgende Voraussetzungen erfüllte:

a) Die Plazenta sollte vollständig sein.

b) Die Plazenta sollte keine Anomalien aufweisen wie zum Beispiel insertio velamentosa.

c) Die Plazenta sollte von einer Gebärenden sein, die während ihrer Schwangerschaft keine wesentlichen Erkrankungen durchgemacht hat.

Außerdem wurde darauf geachtet, daß die Plazenta innerhalb von 5-15 Minuten nach der Geburt an die Durchströmungsapparatur angeschlossen war.

Nach der Lösung der Plazenta sind an ihrer dezidualen Fläche in und zwischen den einzelnen Lappen Einrisse vorhanden. Dadurch ist auch das Blutgefäßsystem im maternen Anteil der Plazenta nicht mehr geschlossen. Das materne Blutgefäßsystem kann daher im isolierten Präparat nicht mehr durchströmt werden. Aus diesem Grunde wurden die fötalen Gefässe der Plazenta mit der Flüssigkeit durchströmt, welche die Testsubstanzen enthielt. Ihr Verschwinden aus der Durchströmungsflüssigkeit wurde bestimmt.

Als Testsubstanzen wurden Anilin,Barbital,Pentobarbital,Phenazon,Sulfaguanidin,Sulfosalicylsäure und Thiopental genommen.

Versuchsanordnung (vgl. Abbildung 1,Seite 16):

Die Plazenta wurde in einem Glasgefäß auf ein engmaschiges V2A-Drahtnetz gelegt.Das Glasgefäß war soweit mit isotoner Salzlösung nach HANKS (35) aufgefüllt,daß die obere (fötale) Fläche der Plazenta einschließlich der Insertionsstelle der Nabelschnur bedeckt war.Die Salzlösung wurde mit einem Thermostaten auf ca 37°C gehalten.Dann wurde die Nabelschnur etwa 5 cm oberhalb ihrer Ansatzstelle mit einer Schere durchtrennt und die vena umbilicalis sowie beide arteriae umbilicales möglichst rasch freipräpariert.In die Gefäßstümpfe der Vene und einer Arterie wurden Glaskanülen eingeführt und durch einen Bindfaden fixiert.Die andere Arterie wurde abgebunden.Aus der Kanüle,die in die Arterie führte,mußte die eingedrungene Luft entfernt werden.Dazu wurde mittels einer Injektionsspritze mit aufgesetzter langer Nadel isotone Salzlösung injiziert und damit die Luft verdrängt.Über die Glaskanüle in der Arterie wurde ein Silikonschlauch geschoben,dessen anderes Ende in einen

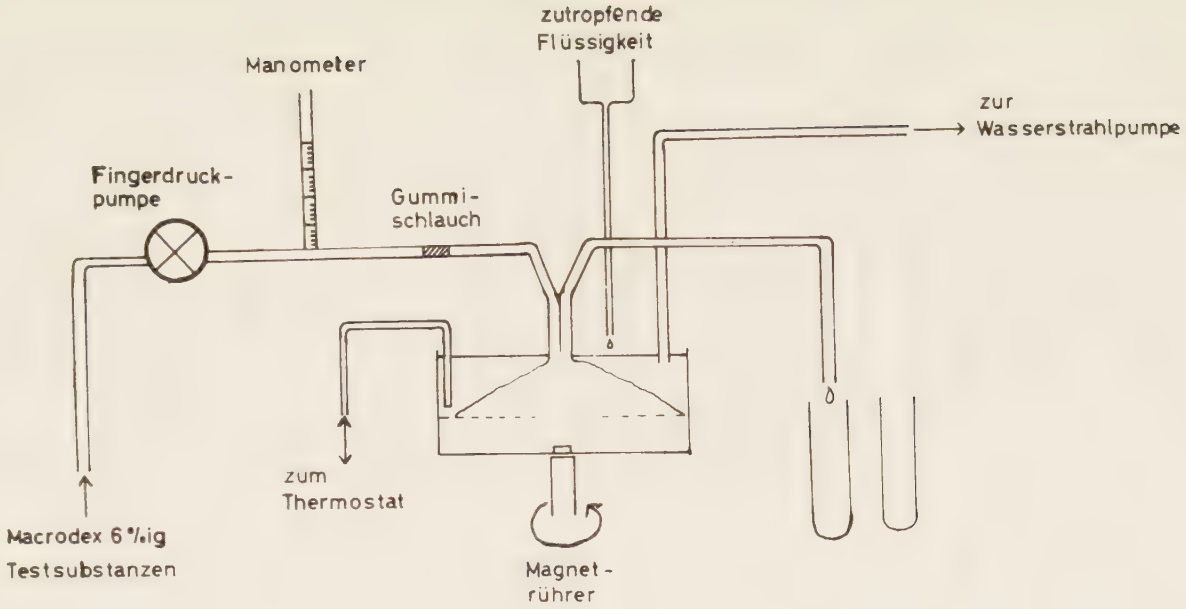

Abbildung 1: Versuchsanordnung.

Erlenmeyerkolben tauchte und in dem sich 6%ige Macrodexlösung befand.Durch eine Schlauchdruckpumpe wurde diese Lösung über die Arterie in die Plazenta gepumpt.Ein in den Silikonschlauch eingefügtes kurzes Stück Gummischlauch diente als Injektionsstelle für ein gerinnungshemmendes Mittel.Dazu wurden 2-3ml einer Lösung von 20mg polyäthylensulfonsaures Natrium je ml verwandt. Der Druck der einströmenden Flüssigkeit (=Infusat) wurde mit einem Manometer kontrolliert.Er blieb während der gesamten Versuchsdauer etwa zwischen 50 und 80 mmHg.Die Perfusionsgeschwindigkeit betrug ca 2,2 ml/min.

Das Volumen der Badflüssigkeit betrug 2,5 l.Die Badflüssigkeit wurde durch zulaufende isotone Salzlösung (etwa 20 ml/min) fortwährend erneuert.Die überschüssige Badflüssigkeit wurde mit einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt,so daß der Flüssigkeitsspiegel in dem Glasgefäß eine konstante Höhe während der gesamten Versuchsdauer hatte.Außerdem wurde durch einen Magnetrührer für ständige Durchmischung gesorgt.In der Badflüssigkeit waren während der Durchströmung keine nennenswerten Mengen der Testsubstanzen nachzuweisen.

Nachdem die Plazenta an dieses System angeschlossenwar,wurde mit 6%iger Macrodexlösung solange durchspült (ca 10-15 Minuten),bis die Erythrocyten größtenteils ausgewaschen waren und die ausströmende Flüssigkeit (=Perfusat) nur noch schwach rosa gefärbt war.Zu Beginn einiger Versuche wurde im Perfusat mit dem Biuret-Reagens (9) Eiweißbestimmungen durchgeführt.Die dabei erhaltenen Werte waren so niedrig,daß ihr Einfluß auf die Versuchsergebnisse vernachlässigt werden konnte.Dann wurde auf eine 6%ige Macrodexlösung umgeschaltet,welche die zu untersuchenden Testsubstanzen enthielt.Das Perfusat wurde in einzelnen Fraktionen aufgefangen und darin die Konzentration der untersuchten Stoffe gemessen.Der zeitliche Abstand zwischen den Fraktionen betrug 20 Minuten.

II. Lösungen:

Als isotone Salzlösung wurde in allen Versuchen die von HANKS (35) angegebene Lösung benutzt.1 Liter dieser Lösung enthält:

8,0 g NaCl
0,4 g KCl
0,14 g $CaCl_2$
0,1 g $MgSO_4 \times 7\ H_2O$
0,1 g $MgCl_2 \times 6\ H_2O$
0,06 g $Na_2HPO_4 \times 2\ H_2O$
0,06 g KH_2PO_4
1,0 g Glukose
0,35 g $NaHCO_3$

Diese Lösung diente als Bad- und Verdünnungsflüssigkeit.

Käufliche 10%ige Macrodexlösung wurde auf eine 6%ige Lösung verdünnt;diese wurde dann als Durchströmungsflüssigkeit für die Plazenta verwandt.Sie hatte einen pH-Wert von 7,4.

III. Analysen:

Die Enteiweißung der Proben erfolgte bei allen Versuchen durch Ultrafiltration.Dazu wurden die Proben in Dialysierschläuche gefüllt,die vor dem Zentrifugieren zugeknotet wurden.Diese Dialysierschläuche wurden in Zentrifugenbechern,die Einsätze aus feinem Drahtgeflecht enthielten,etwa 12 Stunden zentrifugiert.Das Ultrafiltrat sammelte sich dabei unter den Einsätzen in den Zentrifugenbechern.

Die Konzentration der untersuchten Stoffe wurde in Infusat und Perfusat nach folgenden Methoden bestimmt:

Anilin nach BRATTON und MARSHALL (31)

Barbital nach GOLDBAUM (38)

Pentobarbital nach GOLDBAUM (38)

Phenazon nach BRODIE et al. (24)

Sulfaguanidin nach BRATTON und MARSHALL (31)

Sulfosalicylsäure: Die Konzentration der Sulfosalicylsäure wurde durch die Lichtabsorption ihres Fe^{III} - Komplexes bei 540 mμ ermittelt.

Thiopental nach BRODIE et al. (24).

Außerdem war es notwendig,die Konzentration des Macrodex im Infusat und Perfusat zu bestimmen.Die Messung wurde nach einer von HINT und THORSEN angegebenen Methode durchgeführt (3).

E R G E B N I S S E.

Die für die Versuche verwandten Substanzen sind in der folgenden Tabelle unter Angabe ihrer Konzentration im Infusat angeführt:

Anilin.....4 µg/ml = 4,3 x 10^{-5} Mol/l
Barbital.....100 µg/ml = 5,42 x 10^{-4} Mol/l
Pentobarbital.....20 µg/ml = 8,9 x 10^{-5} Mol/l
Phenazon.....20 µg/ml = 1,06 x 10^{-4} Mol/l
Sulfaguanidin.....4 µg/ml = 1,725 x 10^{-5} Mol/l
Sulfosalicylsäure....4 µg/ml = 1,575 x 10^{-5} Mol/l
Thiopental.....50 µg/ml = 1,893 x 10^{-4} Mol/l

Tabelle 1: Substanzen und ihre Konzentrationen im Infusat, die bei den Versuchen an isolierten, durchströmten menschlichen Plazenten angewandt wurden.

Die zu den versuchen verwandten menschlichen Plazenten variierten stark in Größe und Gewicht. Außerdem war anzunehmen, daß auch die von den Plazentargefäßen abhängigen Durchströmungsverhältnisse variierten. Daher mußten sich für e i n e n Stoff bei Messung an mehreren Präparationen abweichende Ergebnisse ergeben. Aus diesem Grunde wurde in jedem Versuch Phenazon als Vergleichssubstanz verwandt. Aus 11 Versuchen mit Phenazon wurden die

Mittelwerte für die einzelnen Fraktionen berechnet.Die Versuchsergebnisse der anderen Substanzen wurden mit Hilfe der mitgemessenen Phenazonvergleichswerte auf diese Mittelwerte umgerechnet.

Um die in verschiedenen Versuchen für eine Substanz erhaltenen Werte in die entsprechenden Mittelwerte umrechnen zu können,wurde ausserdem der Quotient $\frac{c_t}{c_{max}}$ gebildet.(c_t = Konzentration eines Stoffes im Perfusat zur Zeit t; c_{max} = Konzentration im Infusat).

Werden die durch die Umformung $\frac{c_t}{c_{max}}$ gewonnenen und auf die Vergleichssubstanz bezogenen Werte graphisch gegen die Zeit aufgetragen, so ergibt sich eine asymptotisch verlaufende Kurve.Die an der isoliert durchströmten Plazenta erhaltenen Ergebnisse sind in dieser Form in Abbildung 2 dargestellt.

Wie diese Abbildung zeigt,steigen die Kurven für die einzelnen Testsubstanzen zunächst steil an um dann einen mehr horizontalen Verlauf anzunehmen.Der anfänglich steile Anstieg ist dadurch bedingt,daß die in der Plazenta noch vorhandene Macrodexlösung zunächst von der die Testsubstanz enthaltenden Lösung verdrängt werden

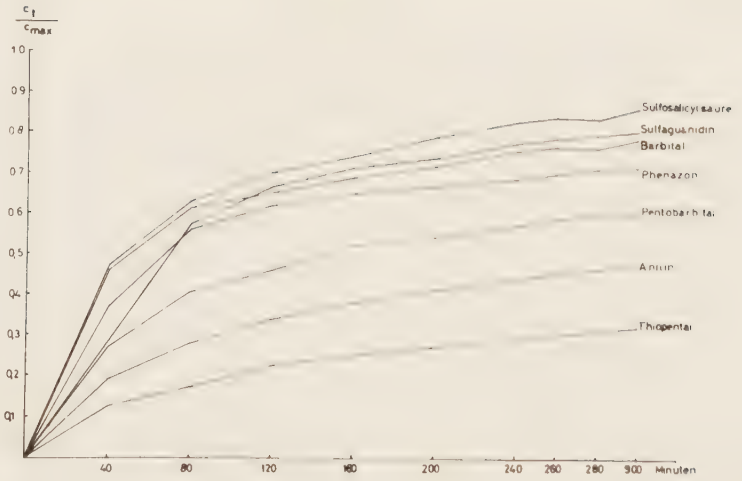

Abbildung 2: Konzentration der Testsubstanzen in der Durchströmungsflüssigkeit nach Passieren der Plazenta (Perfusat) zu verschiedenen Zeiten nach Umschaltung von der Testsubstanz-freien auf die Testsubstanz-haltige Lösung. c_t = Konzentration im Perfusat zur Zeit t, c_{max} = Konzentration im Infusat.

muß.Erst danach stellt sich eine Art Gleichgewicht zwischen der Substanzzufuhr mit dem Infusat und der Abwanderung der Substanz aus dem Infusat ein.Bei einem echten Gleichgewicht müßten die Kurven allerdings nach einer gewissen Zeit einen horizontalen Verlauf einnehmen.In Abbildung 2 ist das nicht der Fall.Es ist anzunehmen, daß sich das Gleichgewicht erst nach einer wesentlich längeren Versuchsdauer einstellt.Bei so langen Versuchszeiten wäre jedoch zu befürchten, daß die Plazenta ihre physiologischen Eigenschaften eingebüßt hätte.

Obwohl also die Kurven nicht den idealerweise zu fordernden Verlauf zeigen,erlauben sie dennoch eine wichtige Aussage.Etwa vom 120-Minuten-Wert ab sind sie annähernd parallel und ihre Höhe gibt an,wieviel Testsubstanz während der Durchströmung aus der Durchströmungsflüssigkeit verschwunden ist.Auf die Permeationsgeschwindigkeit bezogen heißt das,je höher der mehr horizontal verlaufende Teil der Kurve ist,desto weniger Testsubstanz ist aus dem Infusat verschwunden.Auf die isolierte,durchströmte menschliche Plazenta bezogen heißt es,daß der Abstand der einzelnen Kurven von der 1,0-Linie die Übertrittsgeschwindigkeit vom fötalen in den mütterlichen Blutstrom wiedergibt.

Um zu untersuchen,ob die Permeationsgeschwindigkeit von den Eigenschaften der verwandten Substanzen abhängt,wurden verschiedene physikalisch-chemische Größen dieser Testsubstanzen mit ihrer Permeationsgeschwindigkeit verglichen.Dazu war es notwendig,die in den Kurven der Abbildung 2 zum Ausdruck kommenden verschiedenen Permeationsgeschwindigkeiten als Zahlenwerte anzugeben.Dazu wurde der bereits definierte Ausdruck $\frac{c_t}{c_{max}}$ benützt. $1 - \frac{c_t}{c_{max}}$ ist in Tabelle 2 als Permeationskoeffizient bezeichnet. Für t wurde ein Zeitraum am Ende der Versuchsdauer gewählt,bei dem anzunehmen war,daß die Durchmischungsvorgänge in der Plazenta weitgehend abgelaufen waren.

Um für die einzelnen Permeationskoeffizienten eine möglichst kleine Streuung zu erhalten ,wurde der Berechnung von $\frac{c_t}{c_{max}}$ nicht nur der bei 300 Minuten gemessene Wert,sondern ein Mittel aus den Meßwerten bei 260,280 und 300 Minuten zugrunde gelegt.Dabei ergaben sich folgende Werte für die Permeationskoeffizienten der einzelnen Testsubstanzen,welche in Tabelle 2 dargestellt sind.

	Zahl der Versuche	Permeationskoeffizient $1 - \frac{c_t}{c_{max}}$		Mittlerer Fehler des Mittelwertes
Sulfosalicylsäure	4	0,151	±	0,0060
Sulfaguanidin	4	0,200	±	0,0026
Barbital	4	0,223	±	0,0072
Phenazon	11	0,288	±	0,0031
Pentobarbital	3	0,399	±	0,0034
Anilin	4	0,532	±	0,0043
Thiopental	4	0,685	±	0,0040

Tabelle 2: Die Permeationskoeffizienten der bei den Versuchen verwandten Testsubstanzen. (Mittel aus den nach 260,280 und 300 Minuten gemessenen Werten).

In der folgenden Tabelle 3 sind nun diese Permeationskoeffizienten einigen physikalisch-chemischen Werten gegenübergestellt.Die Testsubstanzen sind in dieser Tabelle nach zunehmender Lipoidlöslichkeit geordnet.

In Spalte 1 ist das M o l e k u l a r g e w i c h t angegeben.Es vermittelt eine ungefähre Vorstellung von der Teilchengröße der untersuchten Stoffe.Beim Vergleich des Molekulargewichts mit den Permeationskoeffizienten ist keine Abhängigkeit beider Größen voneinander zu finden.Denn sonst müßten die Sulfosalicylsäure und das Thio-

	Molekulargewicht	Säure oder Base	Permeationskoeffizient	Verteilungskoeffizient Heptan/Wasser bei pH 7,4
Sulfosalicylsäure	254	Säure	0,151	0,0000001
Sulfaguanidin	232	Base	0,200	0,0000009
Barbital	184	Säure	0,223	0,001
Phenazon	188	Base	0,288	0,005
Pentobarbital	225	Säure	0,399	0,042
Anilin	93	Base	0,532	1,1
Thiopental	264	Säure	0,685	1,026

Tabelle 3: Gegenüberstellung von Permeationskoeffizienten und einigen physikalisch-chemischen Eigenschaften der untersuchten Stoffe.

pental mit annähernd gleichem Molekulargewicht in dieser Tabelle unmittelbar nebeneinander stehen. Die Teilchengröße kann also in diesem Bereich der Molekülgröße nicht der ausschlaggebende Faktor sein.

In Spalte 2 ist angegeben, ob die jeweilige Substanz s a u r e oder b a s i s c h e E i g e n s c h a f t e n besitzt. Auch hier ist ein Zusammenhang nicht feststellbar. Denn wäre zum Beispiel die Plazenta für alle Säuren schwer passierbar, so müßten sich zumindest Thiopental und Pentobarbital weiter oben in der Tabelle finden und entsprechend Sulfaguanidin und Phenazon im

unteren Tabellendrittel stehen.Auch diese Eigenschaften können die verschiedenen Permeationsgeschwindigkeiten nicht erklären.

Eine Beziehung findet sich jedoch zwischen den Permeationskoeffizienten und den in Spalte 4 angegebenen V e r t e i l u n g s - k o e f f i z i e n t e n . Je kleiner der Verteilungskoeffizient ist,desto kleiner wird der Permeationskoeffizient.Aus dieser Abhängigkeit folgt,daß eine Substanz die Membran in der Plazenta umso schneller durchdringt,jegrößer ihre Lipoidlöslichkeit ist.

D I S K U S S I O N.

1) Lokalisation der Membran in der Plazenta.

An der menschlichen Plazenta unterscheidet man ein materne und eine fötale Seite.Die Plazenta ist nach der fötalen Seite hin durch die Chorionplatte abgegrenzt,nach der maternen Seite hin durch die Basalplatte.Zwischen Chorion- und Basalplatte befindet sich das Zottengewebe und das feine,zwischen den Zotten gelegene kapilläre Spaltsystem.Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen konnte gezeigt werden,daß die Zottenoberfläche nach dem intervillösen Raum hin noch mit den sogenannten Mikrovilli besetzt ist.Das mütterliche Blut strömt in diesen feinen intervillösen Spalten,während das fötale Blut in den Kapillargefäßen,die in den Zotten liegen,fließt. Die Membran,durch die der Stoffaustausch zwischen mütterlichem und kindlichem Blut stattfindet,muß also zwischen den in den Zotten liegenden Kapillaren und dem intervillösen Spaltsystem liegen.

2) Der Verteilungskoeffizient.

Der Verteilungskoeffizient ist ein Maß für die verteilung zwischen einer wässrigen und einer mit Wasser nicht mischbaren Phase.

Die Bedeutung des Verteilungskoeffizienten liegt darin,daß sich die Verteilung einer Substanz auf die Diffusion von der Wasserphase in die Lipoidphase einer Membran und umgekehrt auswirkt.Nach COLLANDER und BÄRLUND (37) läßt sich die Permeation eines Stoffes durch eine Lipoidmembran in drei Einzelvorgänge zerlegen:

1.Der Übergang von der 1.Wasserphase in die Lipoidphase der Membran.
2.Die Diffusion durch die Lipoidphase.
3.Der Übergang von der Lipoidphase in die 2.Wasserphase.

Von diesen drei Vorgängen ist die Diffusion durch die Lipoidphase der Membran wahrscheinlich der langsamste und damit der die Permeation begrenzende Vorgang.

Der eigentliche Verteilungskoeffizient zwischen Plasma bzw. Gewebewasser und den Membranlipoiden ist nicht bestimmbar,weil es nicht möglich ist,die Membranlipoide von den anderen Lipoiden zu isolieren.Man ist daher darauf angewiesen,Verteilungskoeffizienten zu benutzen,welche an einem Modell - bestehend aus Wasser und einer lipoiden Flüssigkeit - gemessen wurden.

Der Verteilungskoeffizient wurde nach seiner ursprünglichen Bestimmungsart (unter Ver-

wendung von Olivenöl) Verteilungskoeffizient Öl/Wasser genannt.Inzwischen sind zu seiner Bestimmung auch eine große Zahl anderer,mit Wasser nicht mischbarer Flüssigkeiten oder Gemische derselben verwandt worden.

3) Deutung der Versuchsergebnisse.

a) Die lipoiden Eigenschaften der Membran zwischen fötalem und mütterlichem Kreislauf, gemessen an der isolierten,durchströmten menschlichen Plazenta.

Die Ergebnisse der Versuche an der isolierten,durchströmten Plazenta zeigen,daß mit steigendem Verteilungskoeffizienten einer Substanz bei pH 7,4 auch deren Permeationsgeschwindigkeit zunimmt.Die Ursache einer solchen Abhängigkeit kann man einmal irgendwelchen Eigenschaften der Membran, zum anderen aber auch den die Membran umgebenden Geweben zuschreiben.

Zu den außerhalb der Membran liegenden Faktoren ist eine Bindung an Proteine zu rechnen. Zwischen Proteinbindung und Verteilungskoeffizient besteht ein Zusammenhang.Im allgemeinen nimmt die Proteinbindung mit steigender Lipoidlöslichkeit zu.Der gefundene Zusammenhang zwischen Permeationsgeschwindigkeit und dem Verteilungskoeffizienten

könnte daher auch durch verschiedene Proteinbindung der verwandten Substanzen bedingt sein. Wie auf Seite 22 beschrieben, wurden alle Werte auf den Maximalwert bezogen ($\frac{c_t}{c_{max}}$). Diese Umrechnung hat den Vorteil, daß dadurch auch der Einfluß einer Bindung an Proteine ausgeschaltet wird.

Dem liegt folgende Überlegung zugrunde: Werden die Testsubstanzen in der Plazenta an Proteine gebunden, so wird zwar die pro Zeiteinheit aus dem Infusat verschwundene absolute Menge vergrößert. Da durch die Proteinbindung aber in gleichem Maße auch der Konzentrationsgradient größer wird, verläuft die Diffusion entsprechend schneller. Das heißt, die Gleichgewichtseinstellung zwischen Testsubstanz im Infusat und im Plazentargewebe muß mit oder ohne Bindung gleich schnell erfolgen. Rechnet man nicht mit den absoluten Mengen, sondern - wie das durch den Ausdruck $\frac{c_t}{c_{max}}$ geschieht - mit den relativen Mengen, so wird der Einfluß der Bindung an Plazentaproteine ausgeschaltet.

Nachdem bei der Berechnung der Versuchsergebnisse der Einfluß einer eventuellen Bindung an Proteine eliminiert wurde, muß der Grund für die

verschiedenen Permeationsgeschwindigkeiten in den Eigenschaften der Membran gesucht werden. Auf Grund der Abhängigkeit der Permeationsgeschwindigkeit einer Substanz von ihrem Verteilungskoeffizienten ist anzunehmen,daß die Membran, welche den mütterlichen vom fötalen Blutkreislauf in der Plazenta trennt,einen lipoiden Charakter hat.Diese Membran können Substanzen mit hohem Verteilungskoeffizienten leichter passieren als solche mit niedrigem Verteilungskoeffizienten.

Eine Abweichung von dieser Beziehung findet sich allerdings beim Anilin.Seinem Verteilungskoeffizienten entsprechend müßte es in der Tabelle 3 ganz unten stehen.Die Versuchsergebnisse zeigen jedoch,daß das Thiopental trotz seines etwas niedrigeren Verteilungskoeffizienten (Thiopental = 1,026; Anilin = 1,1) die Plazenta schneller durchdringt.Wie bereits erwähnt,konnten die Permeationskoeffizienten nur mit den Verteilungskoeffizienten an dem Modellsystem Heptan/Wasser verglichen werden.Es ist denkbar,daß die beim Anilin gefundene Abweichung dadurch verursacht ist,daß der am Modell Heptan/Wasser gemessene Verteilungskoeffizient mit dem für die Membranlipoide zutreffenden Verteilungskoeffizienten nicht völlig übereinstimmt.

b) Fehler durch Verdünnung der Testsubstanzen in der Durchströmungsflüssigkeit.

Die Sulfosalicylsäure müßte ihrem sehr kleinem Verteilungskoeffizienten entsprechend eine Lipoidmembran fast gar nicht durchdringen können. Die in den Versuchen erhaltenen Werte zeigen jedoch,daß sie die Plazenta passiert.Dies könnte aber durch eine Verdünnung der Perfusionslösung während der Durchströmung nur vorgetäuscht sein. Es ist nicht anzunehmen,daß die Badflüssigkeit durch Einrisse in der Plazenta in die Perfusionslösung eindringen kann,da die Perfusionslösung gegenüber der Badflüssigkeit unter einem Überdruck steht.Es wäre aber möglich,daß durch die osmotische Wasseranziehung der in der Perfusionslösung enthaltenen Kolloide (Macrodex) aus der Badflüssigkeit Wasser angezogen wird.Dadurch müßten die Perfusionslösung und die darin enthaltenen Testsubstanzen verdünnt werden.Diese Verdünnung würde aber dann einen Übertritt von Sulfosalicylsäure aus dem Gefäßraum in die Plazenta vortäuschen, welcher in Wirklichkeit gar nicht vorhanden ist. Ein solches Eindringen von Wasser in die Perfusionslösung müßte zu einer Veränderung der Macrodex-Konzentration führen.Deshalb wurden die Konzentrationen von Macrodex im Infusat und Perfusat

bestimmt.Dabei wurde gefunden,daß sich die Konzentration der 6%igen Macrodexlösung nach Durchfluß durch die Plazenta während der gesamten Versuchsdauer nicht ändert.Das bedeutet,daß die Konzentrationsabnahme der Sulfosalicylsäure während der versuchsdauer nicht durch eine verdünnung der Perfusionslösung erfolgt sein kann,sondern durch einen Übertritt aus der Durchströmungsflüssigkeit in die Plazenta zustande kam.

c) Die durch Poren bedingten Eigenschaften der Membran.

Da die Sulfosalicylsäure trotz ihres sehr kleinen Verteilungskoeffizienten vom fötalen in den mütterlichen Kreislauf gelangt,muß die Membran außer einem lipoiden Charakter noch andere Eigenschaften haben.Um das zu beurteilen,sind in Abbildung 3 die Permeationskoeffizienten in Abhängigkeit vom verteilungskoeffizienten graphisch aufgetragen.Die Abbildung 3 zeigt,daß diese Werte nicht wahllos im Koordinatensystem,sondern auf einer Kurve liegen.Das heißt,der Permeationskoeffizient muß eine Funktion des Verteilungskoeffizienten sein.

Wenn eine solche Kurve durch den Nullpunkt der Ordinate verläuft,so heißt das,daß Stoffe mit sehr geringer Lipoidlöslichkeit die Membran

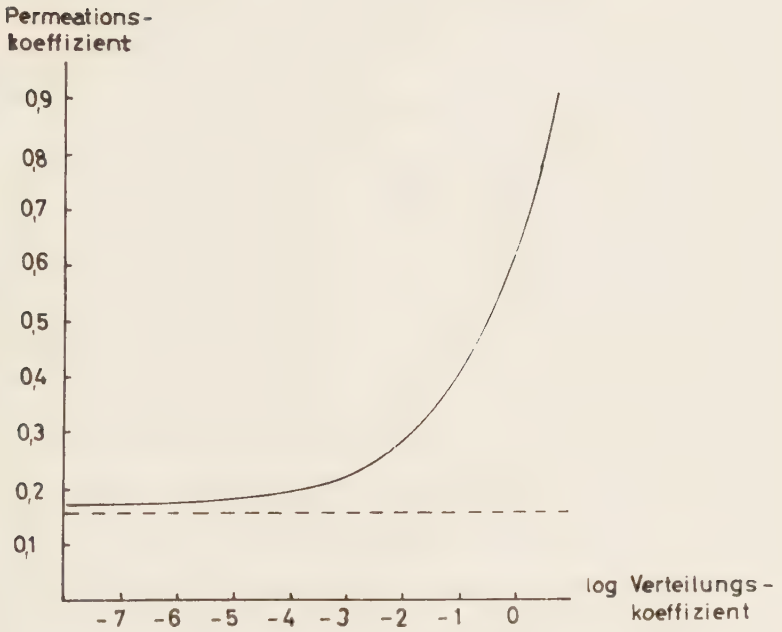

Abbildung 3: Graphische Darstellung der Beziehung zwischen dem Logarithmus des Verteilungskoeffizienten bei pH 7,4 und den Permeationskoeffizienten.

nicht passieren können.Wenn eine solche Kurve dagegen die Ordinate an einer höher gelegenen Stelle schneidet,so heißt das,daß solche Stoffe die Membran - wenn auch langsam - passieren können. In diesem Falle würden sich einer permeierenden

Substanz zwei Möglichkeiten des Durchtritts durch die Membran bieten.Die e i n e Möglichkeit steht allen Stoffen,unabhängig von ihren Verteilungskoeffizienten,gleichermaßen offen,während die a n d e r e Möglichkeit nur lipoidlöslichen Stoffen entsprechend ihrer Verteilungskoeffizienten zur Verfügung steht.

Zieht man durch den tiefsten Punkt der in Abbildung 3 aufgezeichneten Kurve eine horizontale Linie,so muß der über der horizontalen Linie liegende Kurvenanteil den Einfluß des lipoiden Charakters der Membran wiedergeben.Der unterhalb dieser horizontalen Linie liegende Wert des Permeationskoeffizienten ist für alle Stoffe gleich groß.Das bedeutet,daß es an dieser Membran einen Weg gibt,auf dem Stoffe,auch unabhängig von ihren lipoiden Eigenschaften,die Membran durchdringen können.Dies kann am besten durch das Vorhandensein von Poren in der Lipoidmembran erklärt werden.Es ist anzunehmen,daß die Sulfosalicylsäure mit ihrem sehr kleinen Verteilungskoeffizienten diese Membran durch ihren Porenanteil passieren kann.

Der Porenanteil einer Membran macht wahrscheinlich nur einen sehr kleinen Teil der gesamten Diffusionsfläche aus.PAPPENHEIMER (36) hat

auf Grund der Versuchsergebnisse an der isoliert durchströmten hinteren Extremität der Katze ausgerechnet,daß ein Porenanteil von weniger als 0,2 % der gesamten Diffusionsfläche genügt,um den Durchtritt der nicht lipoidlöslichen Stoffe zu gewährleisten.Es ist daher anzunehmen,daß bereits ein Porenanteil von einigen Prozent den Einfluß des Lipoidanteils der Membran auf die gesamte Permeation stark vermindert.

d) Schlußfolgerungen.

Aus den vorliegenden Ergebnissen lassen sich folgende Schlußfolgerungen ableiten.In der menschlichen Plazenta ist der fötale Blutkreislauf vom mütterlichen Blutkreislauf durch eine Lipoid - - Poren - Membran getrennt.Die lipoiden Eigenschaften gehen daraus hervor,daß ein Zusammenhang zwischen Verteilungskoeffizienten und Permeationsgeschwindigkeit besteht,wobei mit steigendem Verteilungskoeffizienten einer Substanz auch deren Permeationsgeschwindigkeit zunimmt.Auf die durch Poren bedingten Eigenschaften weist die Tatsache hin,daß auch Stoffe mit sehr kleinem Verteilungskoeffizienten vom fötalen in den mütterlichen Kreislauf gelangen.

Z U S A M M E N F A S S U N G.

1. An isolierten, durchströmten menschlichen Plazenten wurde die Permeation verschiedener Substanzen vom fötalen Kreislauf in den mütterlichen Kreislauf untersucht.

2. Es wurde gefunden, daß mit steigendem Verteilungskoeffizienten der untersuchten Stoffe ihre Permeationsgeschwindigkeit zunimmt.

3. Diese Beziehung weist auf eine Membran mit lipoidem Charakter zwischen fötalem und mütterlichem Kreislauf hin.

4. Diese Membran muß außerdem Poren besitzen, die auch den Übertritt von Stoffen mit sehr niedrigem Verteilungskoeffizienten ermöglichen.

5. Die Lokalisation einer funktionellen Lipoid - Membran in der menschlichen Plazenta wird diskutiert.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S.

) Moya,F. and Thorndike,V.:Passage of drugs across the placenta.
Amer.J.Obstet.Gynec.84: 1778 (1962).

) Page,E.W.:Transfer of materials across the human placenta.
Amer.J.Obstet.Gynec. 74: 705 (1957).

) Hint,H.C.and Thorsen,G.: A micro method of determination of dextran in blood.
Acta Chem.Scand. 1: 808 (1947).

) Moya,F.and Kvisselgaard,N.:The placental transmission of succinylcholin.
Anaesthesiology 22: 1 (1961).

) Moya,F.and Smith,B.E.:Uptake,distribution and placental transport of drugs and anesthetics.
Anaesthesiology 26: 465 (1965).

) Villee,C.A.:Placental transfer of drugs.
Annals of the New York Acad.of Sc.
123: 237 (1965).

7) Kurz,H.:Die Permeation von Giften in die Leber; Eigenschaften der Zellmembran. Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak. und exp.Path. 254: 33 (1966).

8) Kurz,H.:Einfluß der physikalisch-chemischen Eigenschaften von Kurznarkotica auf den "hang over". Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak. und exp.Path. 255: 33 (1966).

9) Cornall,A.G.,Bardawill,C.J.and David,M.M.: Determination of serum proteins by means of the Biuret reaction. J.Biolog.Chem. 177: 751 (1949).

10) Folkart,G.R.,Dancis,J.and Money,W.L.:Transfer of carbohydrates across guinea pig placenta. Amer.J.Obstet.Gynec. 80: 221 (1960).

11) Kahn,J.B.,Nicholson,D.B.and Assali,N.S.: Placental transmission of a thiobarbiturate in parturient women. Obstet.Gynec. 1: 663 (1953).

12) Sliom,C.M.,Frankel,L.and Holbrook,R.:
A comparison between methohexitone and thiopentone as induction agents for cesarean section anaesthesia.
Brit.J.Anaesth. 34: 316 (1962).

13) Kruhoffer,P.:The pharmacology of membranes.The passage of substances across biological membranes.(Review Articles).
J.Pharm.Pharmacol. 13: 193 (1961).

14) Moya,F.and Thorndike,V.:The effects of drugs used in labor on the fetus and newborn.
Clinic.Pharmacol.Ther. 4: 628 (1963).

15) Hagermann,D.D.and Villee,C.A.:Transport of fructose by human placenta.
J.Clinic.Invest. 31: 911 (1952).

16) Hagermann,D.D.,Roux,J.and Villee,C.A.:Studies of the mechanism of fructose production by human placenta.
J.Physiol. 146: 98 (1959).

17) Lust,J.E.,Hagermann,D.D.and Villee,C.A.:Transport of riboflavin by human placenta.
J.Clinic.Invest. 33: 38 (1954).

8) Räihä,N.:On the placental transfer of vitamin c.
Acta Physiol.Scand. 45: 155 (1958).

9) Shute,E.and Davis,E.:The effect on the infant
of morphine administered in labor.
Surg.Gynec.Obstet. 57: 727 (1933).

0) Brodie,B.B.,Kurz,H.and Schanker,L.S.:The
importance of dissociation constant
and lipid solubility in influencing
the passage of drugs into the
cerebrospinal fluid.
J.Pharmacol. 130: 20 (1960).

1) Schanker,L.S.:On the mechanism of absorption of
drugs from the gastrointestinal tract.
J.Med.Pharmaceut.Chem. 2: 343 (1960).

2) McKechnie,F.B.and Converse,J.G.:Placental
transmission of thiopental.
Amer.J.Obstet.Gynec. 70: 639 (1955).

3) Brodie,B.B.,Mark,L.C.,Papper,E.M.,Lief,P.A.,
Bernstein,E.and Rovenstine,E.A.:
The fate of thiopental in man and a
method for its estimation in biolo-
gical material.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 98: 85 (1950?).

24) Brodie,B.B.,Axelrod,J.,Soberman,R.and Levy,B.B.:
The estimation of antipyrin in
biological materials.
J.Biol.Chem. 179: 25 (1949).

25) Behn,W.,Frahm,M.und Fretwurst,E.:Über den
diaplazentaren Übertritt von Phenothiazinderivaten.
Klin.Wschr. 34: 872 (1956).

26) Potts,C.R.and Ullery,J.C.:Maternal and fetal
effects of obstetric analgesia.Intravenous use of promethazine and meperidine.
Amer.J.Obstet.Gynec. 81: 1253 (1961).

27) Adelman,M.H.,Fisch,H.,Jacobson,E.and Katz,J.:
Studies of promethazine with measurements of concentrations in venous
blood,fetal cord blood and cerebrospinal fluid.
Anaesthesiology 19: 93 (1958).

28) Baker,J.B.F.:The effects of drugs on the fetus.
Pharmacol.Rev. 12: 37 (1960).

29) Bromberg,Y.M.,Salzberger,M.and Bruderman,J.:
Placental transmission of isonicitinic
acid hydrazide.
Gynaecologia 140: 141 (1955).

30) Woltz,J.H.E.and Zintel,H.A.:Transmission of
penicillin to amniotic fluid and
fetal blood in human.
Amer.J.Obstet.Gynec. 50: 338 (1945).

31) Bratton,A.C.and Marshall,E.K.:A new coupling
component for sulfanilamide-determination.
J.Biol.Chem. 128: 537 (1939).

32) Crawford,J.S.,in collaboration with Gardiner,J.E.:
Some aspects of obstetric anesthesia.
Part II:The use of relaxant drugs.
Brit.J.Anaesth. 28: 154 (1956).

33) v.Kobyletzki,D.und Schmidt,Gg.:Experimentelle
Untersuchungen zur Frage der intrauteri-
nen Asphyxie nach Chinin-Wehenkuren.
Zeitschrift für Geburtshilfe und
Gynaekologie 160: 2.Heft,200 (1963).

34) Sapeika,N.:The passage of drugs across the
placenta.
South African Med.J. 34: 49 (1960).

35) Hanks,J.H.and Wallace,R.E.:Relation of oxygen and temperature in the preservation of tissues by refrigeration. Proc.Soc.Exp.Biol.(N.Y.) 71: 196 (1949).

36) Pappenheimer,R.J.:Passage of molecules through capillary walls. Physiol.Rev. 33: 387 (1953).

37) Collander,R.and Bärlund,H.:Permeabilitätsstudien an Chara Ceratophylla. Acta Botan.Fenn. 11: 1 (1933).

38) Goldbaum,L.R.:An ultraviolet spectrophotometric procedure for the determination of barbiturates. J.Pharmacol. 94: 68 (1948).

Lebenslauf:

Am 3.April 1937 wurde ich,Herbert Fasching, als Sohn des Arztes Dr.med.habil.Hans Fasching und seiner Ehefrau Margarete,geb. Ebeler, in München geboren.Von 1943 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Edling bei Wasserburg/Inn,von 1949 bis 1950 die Luitpold-Oberrealschule in Wasserburg/Inn,ab 1950 die Rupprecht-Oberrealschule in München,dort 1958 Reifeprüfung.Beginn des Medizinstudiums im November 1958 an der Universität München.Im Juli 1959 naturwissenschaftliche Vorprüfung,im Oktober 1961 ärztliche Vorprüfung,beide an der Universität München.Während des klinischen Teils meines Medizinstudiums war ich,bis auf das Wintersemester 1962/63 (Universität Innsbruck),immer an der Universität München immatrikuliert.Im Herbst 1964 ärztliche Prüfung.Medizinalassistentenzeit: 11 Monate am Pharmakologischen Institut der Universität München,4 Monate an der II.Frauenklinik der Universität München,6 Monate an der Privatklinik Dr.Schindlbeck in Herrsching/Ammersee,4 Monate am Krankenhaus Seefeld/Pilsensee.Am 31.Januar 1967 bekam ich die Bestallung als Arzt, seit dieser Zeit als Assistenzarzt an der Privatklinik Dr.Schindlbeck in Herrsching/Ammersee.
Seit 26.März 1966 bin ich mit Frau Gertrud Fasching, geb. Zink,verheiratet.